

การเตรียมอนุภาคโดยใช้เทคนิคซูเปอร์คริติคัลฟลูอิด

Particle Formation Using Supercritical Fluid Technique

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

วิภาลักษณ์ ปฐมชัยวัฒน์*

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร จ.นครปฐม 73000

* ติดต่อผู้พิมพ์: vipaluk@hotmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2558;10(4):191-198

Vipaluk Patomchaivivat*

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhonpathom, 73000 Thailand

* Corresponding author: vipaluk@hotmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2015;10(4):191-198

บทคัดย่อ

ซูเปอร์คริติคัลฟลูอิด คือ สารที่มีอุณหภูมิและความดันที่อยู่เหนือจุดวิกฤต สารไหลนี้มีสมบัติเฉพาะตัวโดยมีสมบัติที่อยู่ระหว่างของเหลวและก๊าซ มีความหนาแน่นคล้ายของเหลว มีความหนืดน้อยเหมือนก๊าซและการแพร่กระจายอยู่ระหว่างก๊าซและของเหลว ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์เป็นสารที่นิยมนำมาใช้เป็นซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดมากที่สุด เนื่องจากมีราคาถูก ไม่เป็นพิษ ไม่ติดไฟและมีจุดวิกฤตที่เข้าถึงได้ง่าย (อุณหภูมิวิกฤต 31.1 °C และความดันวิกฤต 74 บาร์) จึงสามารถใช้เทคนิคนี้ที่อุณหภูมิต่ำ เทคนิคซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดที่ใช้สำหรับเตรียมอนุภาคแบ่งได้ตามหน้าที่ของซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดที่ต่างกัน ได้แก่ เป็นตัวทำละลายในเทคนิค rapid expansion of supercritical solution เป็นตัวดำเนินการละลายในเทคนิค gas antisolvent recrystallization และ supercritical antisolvent และเป็นตัวถูกละลายในเทคนิค particles from gas-saturated solutions อนุภาคที่เตรียมได้จากเทคนิคนี้สามารถปรับเปลี่ยนขนาด รูปร่าง และความพรุน ให้ได้ตามต้องการโดยปรับเปลี่ยนพารามิเตอร์ของกระบวนการให้เหมาะสม

คำสำคัญ: ซูเปอร์คริติคัลฟลูอิด, การเกิดอนุภาค, ตัวทำละลาย, ตัวดำเนินการละลาย, ตัวถูกละลาย

Abstract

Supercritical fluid (SCF) is the substance at a temperature and pressure above its critical point. The fluid exhibits intermediate behavior between that of a liquid and a gas. In particular, SCFs possess liquid-like densities, gas-like viscosities and diffusivities intermediate to that of a liquid and a gas. Carbon dioxide (CO₂), the most widely used supercritical fluid, is cheap, chemically inert, non-toxic, and non-flammable. CO₂ has an easily accessible critical point temperature of 31.1 °C and a critical pressure of 74 bar, allowing the fluid to be used at mild conditions of temperatures (40 - 60 °C). The supercritical fluid techniques for particle formation are classified based on the roles of SCF including solvent, antisolvent, and solute. The rapid expansion of supercritical solution is a solvent-based process. Gas antisolvent recrystallization, supercritical antisolvent methods are the processes with SCF acting as an antisolvent and the particles from gas saturated solution is a solute-based process. The particles from supercritical technique can be produced to meet certain morphological requirements such as size, shape, and porosity by varying necessary process parameters of the system.

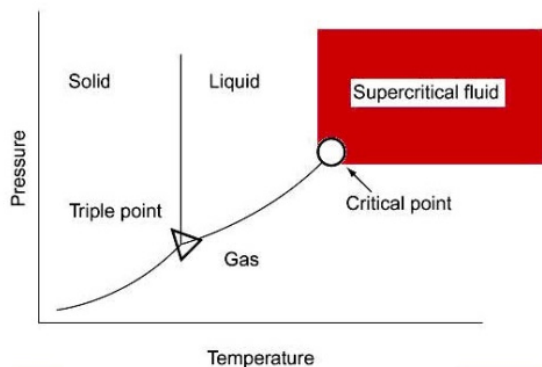
Key words: supercritical fluid, particle formation, solvent, antisolvent, solute

บทนำ

เทคนิคซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดเป็นเทคนิคที่มีการใช้กันมานาน มีการนำเทคนิคนี้มาประยุกต์ใช้ในหลาย ๆ ด้าน เช่น ด้านอุตสาหกรรมอาหาร โพลีเมอร์ และกระบวนการทางเคมีต่าง ๆ เทคนิคนี้เป็นเทคนิคที่ประสบความสำเร็จในการนำไปใช้ในด้านอุตสาหกรรมอาหารและปิโตรเลียมมาก่อนเช่น การนำคาเฟอีนออกจากเมล็ดกาแฟ และการนำมาใช้เพื่อแยกส่วนของผลิตภัณฑ์ปิโตรเลียม มีการนำเทคนิคนี้มาใช้กันอย่างกว้างขวางในการสกัดสารออกจากพืชเพื่อให้ได้สารที่ต้องการ เช่น การสกัดน้ำมันหอมระเหยออกจากพืช การสกัดสารสำคัญออกจากพืช นอกจากนี้ยังมีการนำไปใช้ในกระบวนการโครมาโตกราฟี ในปัจจุบันนี้ได้มีการวิจัยโดยใช้เทคนิคซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดมาประยุกต์ใช้ในด้านเภสัชกรรมเพื่อเปลี่ยนแปลงสมบัติทางกายภาพของตัวยา เช่น เพิ่มการละลายของยา ใช้เพื่อผลิตอนุภาคขนาดเล็กในระดับไมโครเมตรหรือนาโนเมตร ใช้ในการเตรียมอนุภาคของตัวยากับโพลิเมอร์เพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ใช้เตรียมอนุภาคที่เหมาะสมกับการ

นำไปใช้เป็นยาพ่นที่ใช้สูดดมเพื่อเข้าสู่ปอดส่วนลึก เป็นต้น จึงถือเป็นแนวทางการพัฒนาใหม่ ๆ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ดีขึ้น

ซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดหรือสารที่อยู่เหนืออุณหภูมิวิกฤต (supercritical fluid) คือสารที่อยู่เหนืออุณหภูมิวิกฤต (critical temperature) และความดันวิกฤต (critical pressure) เมื่อสารอยู่เหนือจุดวิกฤตจะไม่สามารถเพิ่มความดันให้แก่สารที่มีสถานะก๊าซให้กลายเป็นของเหลวได้ รูปที่ 1 แสดงเฟสไดอะแกรม (phase diagram) ของสารบริสุทธิ์ ณ อุณหภูมิและความดันต่าง ๆ² ซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดมีสมบัติร่วมกันระหว่างของเหลวและก๊าซ โดยมีความหนาแน่นคล้ายของเหลวจึงมีความสามารถในการละลายสารต่าง ๆ ได้ดี มีสัมประสิทธิ์การแพร่ (diffusion coefficient) คล้ายก๊าซและความหนืดต่ำกว่าของเหลวจึงทำให้การถ่ายเทมวลสาร (mass transfer) และความสามารถในการซึมผ่านเกิดขึ้นได้ดี นอกจากนี้สมบัติทางกายภาพ เช่น ความสามารถในการละลาย การถ่ายเทมวลสาร ความสามารถในการซึมผ่านจะเปลี่ยนแปลงอย่างมากเมื่อเปลี่ยนอุณหภูมิและความดันเพียงเล็กน้อยเท่านั้น³



รูปที่ 1 เฟสไดอะแกรมของสารบริสุทธิ์²

ข้อดีของการนำเทคนิคนี้มาใช้เตรียมอนุภาคคือ เมื่อนำซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดมาใช้เป็นตัวทำละลายจะสามารถปรับเปลี่ยนความสามารถในการละลายได้ง่ายเพียงแค่ปรับอุณหภูมิและความดันที่ใช้ เทคนิคที่ใช้สารนี้เป็นตัวทำละลายหรือตัวถูกละลายจะไม่เป็นพิษต่อมนุษย์และสิ่งแวดล้อม เนื่องจากไม่มีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์จึงทำให้ไม่มีการตกค้างของตัวทำละลายอินทรีย์ในส่วนในกรณีที่ใช้สารนี้เป็นตัวดำเนินการละลายมีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ในปริมาณน้อยทำให้ลดปริมาณการปลดปล่อยตัวทำละลายอินทรีย์เข้าสู่สิ่งแวดล้อมและตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้สามารถกำจัดได้ง่ายโดยทำให้เกิดการระเหยออกไปด้วยการลดความดันในสภาพของก๊าซ เมื่อเทียบกับวิธีการทำให้เกิดอนุภาคอื่น ๆ เช่น วิธีการสกัดด้วยตัวทำละลาย (solvent extraction/evaporation) ที่มีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ปริมาณมากและขจัดออกได้ยาก เทคนิคนี้เสริมในขั้นตอนเดียวและใช้อุณหภูมิค่อนข้างต่ำทำให้สามารถใช้ได้กับสารที่ไวต่อความร้อนโดยเฉพาะสารประเภทโปรตีนและเปปไทด์ นอกจากนี้ ยังสามารถควบคุมขนาดของอนุภาค การกระจายขนาดอนุภาค และรูปร่างลักษณะโดยการปรับเปลี่ยนพารามิเตอร์ เช่น ปริมาณก๊าซที่ใช้ อุณหภูมิ ความดัน เส้นผ่านศูนย์กลางของหัวสเปร์ย์และอัตราในการลดความดัน⁴ ส่วนข้อเสียของวิธีนี้คือ ราคาของเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ค่อนข้างสูง

ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์เป็นสารที่นิยมนำมาใช้เป็นซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดมากที่สุดเพราะมีข้อดีหลายประการคือ เป็นสารที่ไม่เป็นพิษ ไม่ทำลายสิ่งแวดล้อม ไม่ติดไฟ มีความบริสุทธิ์สูง มีราคาถูก และเนื่องจากก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์เป็นสารที่มีค่าอุณหภูมิวิกฤตที่ต่ำ (31.1 °C) จึงเหมาะกับสารที่โดนทำลายด้วยความร้อน (thermosensitive) ตารางที่ 1 แสดงอุณหภูมิวิกฤต (T_c) และความดันวิกฤต (P_c) ของตัวทำละลายที่ใช้เป็นซูเปอร์คริติคัลฟลูอิด¹

ตารางที่ 1 อุณหภูมิวิกฤต (T_c) และความดันวิกฤต (P_c) ของตัวทำละลาย¹

| ตัวทำละลาย | อุณหภูมิวิกฤต (°C) | ความดันวิกฤต | |
|----------------------------|-----------------------|--------------|---------|
| | | psi | (MPa) |
| Ammonia | 132.5 | 1636 | (11.28) |
| Benzene | 289 | 709 | (4.88) |
| Carbon dioxide | 31.1 | 1070 | (7.37) |
| Dichlorotetrafluoromethane | 146.1 | 522 | (3.60) |
| Chlorodifluoromethane | 96 | 725 | (5.00) |
| Ethane | 32.2 | 708 | (4.88) |
| Ethylene | 9.3 | 731 | (5.04) |
| Isopropanol | 235.2 | 690 | (4.75) |
| Nitrous oxide | 36.5 | 1050 | (7.24) |
| p-Xylene | 343.1 | 511 | (3.52) |
| Propane | 96.7 | 616 | (4.25) |
| Propylene | 91.9 | 670 | (4.62) |
| Toluene | 318.6 | 596 | (4.11) |
| Trichlorofluoromethane | 198.1 | 640 | (4.41) |
| Water | 374.2 | 3200 | (22.06) |

เทคนิคที่นำซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดมาใช้ในการเตรียมอนุภาคแบ่งเป็น 4 เทคนิคหลักที่มีการใช้โดยทั่วไป ดังนี้

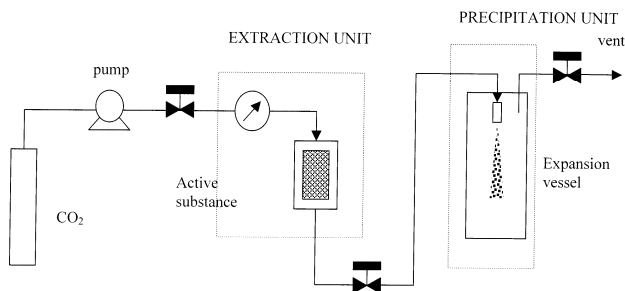
1. Rapid expansion of supercritical solution (RESS)
2. Gas antisolvent recrystallization (GAS)
3. Supercritical antisolvent (SAS)
4. Particles from gas-saturated solutions (PGSS)

ซึ่งจะกล่าวถึงหลักการและรายละเอียดของเทคนิคต่าง ๆ ดังนี้

1. Rapid expansion of supercritical solution (RESS)

หลักการของเทคนิคนี้คือ ทำให้อาหารหรือยาละลายในซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดก่อนในส่วนสกัด (extraction unit) ดังแสดงในรูปที่ 2⁵ และผ่านสารนั้นเข้าสู่หัวสเปร์ย์ ลดอุณหภูมิและ/หรือความดันของสารละลายซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดของระบบให้ต่ำลงใน precipitation unit ส่งผลให้เกิดการขยายตัวของสารละลายอย่างรวดเร็ว (10^{-6} วินาที) ทำให้ตัวทำละลายเปลี่ยนสถานะจากของเหลวความดันสูงเป็นก๊าซอย่างเฉียบพลัน เนื่องจากค่าการละลายของสารลดต่ำลง จึงทำให้อนุภาคขนาดเล็กตกตะกอนออกมา ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างงานวิจัยที่เตรียมอนุภาคของสารจากเทคนิค RESS เทคนิคนี้จะให้อนุภาคของสารหรือยาที่มีขนาดในระดับต่ำกว่า 1 ไมครอนถึงมากกว่า 100 ไมครอน นอกจากนี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการทำให้เกิดการตกตะกอนพร้อมกันของสารสองชนิด (coprecipitation) หรือสามารถทำให้เกิดการตกตะกอนของสารชนิดหนึ่งเคลือบบนสารอีกชนิดที่ใส่ร่วมกัน (micro-encapsulation) ข้อดีของเทคนิคนี้คือให้อนุภาคที่มีความบริสุทธิ์สูงเพราะการตกตะกอนของตัวถูกละลายจะปราศจากตัวทำละลายอย่างสมบูรณ์เนื่องจากคาร์บอนไดออกไซด์ที่ใช้เป็นตัวทำละลายจะระเหยไปหลังกระบวนการตกตะกอน⁶

ข้อจำกัดของวิธีนี้คือ ที่อุณหภูมิและความดันที่ไม่สูงนักค่าการละลายของตัวยาหรือสารในซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดของคาร์บอนไดออกไซด์ส่วนใหญ่อยู่ที่ร้อยละ 0.01 โดยน้ำหนักหรือน้อยกว่า ดังนั้นทำให้ต้องใช้คาร์บอนไดออกไซด์เป็นจำนวนมากค่อนข้างมากเพื่อละลายตัวถูกละลายเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ตามที่ต้องการ แม้ว่าในบางกรณีมีการเพิ่มค่าการละลายโดยใช้ตัวทำละลายร่วม เช่น เมทานอลเพื่อช่วยเพิ่มค่าการละลายแล้วก็ตาม



รูปที่ 2 รูปแบบเครื่องมือของหลักการ Rapid expansion of supercritical solution (RESS)⁵

ตารางที่ 2 ตัวอย่างสารที่ผลิตได้จากเทคนิค Rapid expansion of supercritical solution (RESS)

| สาร | SCF ที่ใช้ | ขนาดอนุภาคที่ได้ | เอกสารอ้างอิง |
|----------------------|-----------------|------------------|----------------------------------|
| Salicylic acid | CO ₂ | <4 µm | Subra และคณะ 1996 ⁷ |
| Theophylline | CO ₂ | 0.4 µm | Subra และคณะ 1996 ⁷ |
| PEG (MW 4000) | CO ₂ | 170 - 370 µm | Weidner และคณะ 1996 ⁸ |
| Progesterone acetate | CO ₂ | 4 - 9 µm | Alessi และคณะ 1996 ⁹ |
| Nabumetone | CO ₂ | 3.3 µm | Su และคณะ 2009 ¹⁰ |
| Ibuprofen | CO ₂ | 880 nm - 6.72 µm | Hezave และคณะ 2010 ¹¹ |
| Progesterone | CO ₂ | 0.11 - 3.22 µm | Huang และคณะ 2014 ¹² |

Tom และคณะ¹³ ทดลองเตรียม lovastatin-DL-PLA microparticle โดยใช้เทคนิค RESS ในการเตรียมยาและพอลิเมอร์ดังกล่าว พบว่าลักษณะและรูปร่างของ lovastatin microsphere ที่ได้เป็นผลึกของตัวยามีลักษณะเป็นรูปเข็มอย่างชัดเจนอยู่ภายใน microsphere ที่เตรียมได้ แสดงว่าการเกิดขึ้นของนิวเคลียสและการตกผลึกของตัวยาน่าจะเกิดขึ้นก่อน และตามมาด้วยการตกตะกอนของพอลิเมอร์ที่ล้อมรอบผลึกของตัวยา

Kayrak และคณะ¹⁴ ได้เตรียมอนุภาคของ Ibuprofen ซึ่งมีขนาดก่อนเตรียมเท่ากับ 45 ไมครอน และหลังผ่านเทคนิค RESS แล้วมีขนาด 2.85-7.48 ไมครอน พบว่าความดันที่ใช้ไม่ส่งผลต่อขนาดของอนุภาค เมื่อเพิ่มระยะห่างในการสเปรย์ขนาดอนุภาคจะเพิ่มขึ้น ขนาดของอนุภาคจะลดลงเมื่อเพิ่มอุณหภูมิและความยาวของหัวสเปรย์ Su และคณะ¹⁰ ได้ศึกษาการลดขนาดของ nabumetone โดยวิธี RESS และดูผลของพารามิเตอร์ในกระบวนการ เช่น อุณหภูมิ ความดันก่อนการขยายตัว อุณหภูมิขณะขยายตัว พบว่าอุณหภูมิขณะขยายตัวเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุด ขนาดก่อนและหลังกระบวนการเท่ากับ 32.6 และ 3.3 ไมครอน

ตามลำดับ งานวิจัยนี้ทดสอบและได้สภาวะที่เหมาะสมในการทำให้ได้การกระจายขนาดที่แคบ ค่าการละลายอนุภาคของ nabumetone ที่ได้เพิ่มขึ้น 3.5 เท่า Huang และคณะ¹² ได้ลดขนาดของตัวยา progesterone จากขนาดเดิมที่ 150 ไมครอนโดยใช้เทคนิค RESS เป็นอนุภาคขนาดเล็กที่มีขนาดระหว่าง 0.11 ถึง 3.22 ไมครอน

1.1 Rapid expansion of a supercritical solution into a liquid solvent (RESOLV)

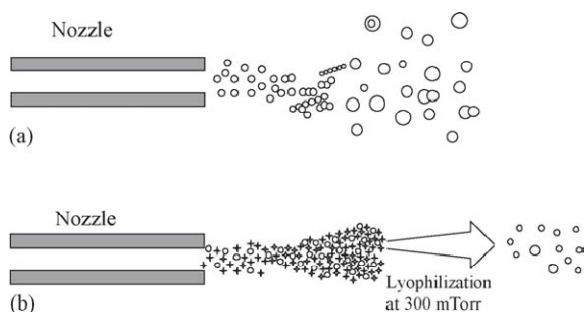
เทคนิคนี้ใช้ผลิตอนุภาคนาโนเมตร (ต่ำกว่า 100 นาโนเมตร) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และลดปัญหาสิ่งแวดล้อมโดยไม่ต้องใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ หลักการของ RESOLV คือประยุกต์เทคนิค RESS ดังเดิม โดยใช้ของเหลวในการลดการเติบโตของขนาดอนุภาคในช่วงที่เกิดการขยายตัวอย่างรวดเร็ว (expansion) เมื่อผ่านหัวสเปรย์ไปสู่ส่วนตกตะกอน (precipitation unit) โดยพ่นสารที่ไดลงลงในของเหลวแทนที่จะพ่นเข้าสู่อากาศ การรับสารที่ได้ด้วยของเหลวจะรักษาขนาดอนุภาคให้เป็นระดับนาโนเมตรโดยใช้สารเพิ่มความคงตัว (stabilization agent) ร่วมด้วย เนื่องจากการผลิตอนุภาคนาโนเมตรที่แขวนลอยในรูปแบบแขวนตะกอนอาจเกิดการเกาะกันของอนุภาคเป็นกลุ่มที่ใหญ่ขึ้น การใช้สารเพิ่มความคงตัวในเทคนิค RESOLV จะป้องกันไม่ให้อนุภาคที่เกิดขึ้นในตอนแรกจับกันเป็นกลุ่มก้อน (agglomeration)

Pathak และคณะ^{15,16} เตรียมอนุภาคนาโนเมตรของ ibuprofen ด้วยวิธี RESOLV โดยใช้สารเพิ่มความคงตัวชนิดและปริมาณต่าง ๆ ในของเหลวเพื่อลดการเติบโตของอนุภาค พบว่าขนาดและการกระจายขนาดของอนุภาคขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุลของ polyvinylpyrrolidone (PVP) ที่ใช้เป็นสารเพิ่มความคงตัวแต่ไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของสาร ถ้าน้ำหนักโมเลกุลของ PVP สูงจะทำให้อนุภาคนาโนเมตรที่ได้มีขนาดเล็ก การใช้ polyethylene glycol, polyvinyl alcohol และ bovine serum albumin protein เป็นสารเพิ่มความคงตัวจะให้อนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่าการใช้ PVP รูปร่างอนุภาคของ ibuprofen ขนาดนาโนเมตรจากวิธี RESOLV ที่ใช้ของเหลวที่ไม่มีสารเพิ่มความคงตัวอนุภาคจะเกาะกลุ่ม (agglomeration) กัน เมื่อเปรียบเทียบกับอนุภาคในของเหลวที่มี PVP อนุภาคที่ได้มีขนาดเล็กและไม่เกาะกลุ่มกัน โดย PVP ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงให้ขนาดอนุภาคที่เล็กกว่า PVP ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ

1.2 Supercritical solution with solid cosolvent (RESS-SC)

เทคนิค RESS ดังเดิมมีข้อเสียคือค่าการละลายในคาร์บอนไดออกไซด์ของสารหรือยาที่มีขั้วมีค่าค่อนข้างต่ำทำให้ต้องใช้คาร์บอนไดออกไซด์จำนวนมาก ในวิธี RESS นั้นอนุภาคในส่วนที่เกิดการขยายตัว (expansion zone) หรือส่วนที่เกิดการตกตะกอน (precipitation unit) หลังจากผ่านหัวสเปรย์มีแนวโน้มที่จะเกิดการเกาะกลุ่มกันทำให้ได้อนุภาคที่ใหญ่ขึ้นดังรูปที่ 3 (a) มี

งานวิจัยที่ได้ทำการพัฒนาทำให้ค่าการละลายของยาเพิ่มขึ้นโดยใช้ตัวทำละลายร่วมที่เป็นของแข็งคือเทคนิค RESS-SC^{17,18} ซึ่งเทคนิคนี้จะทำให้ค่าการละลายของตัวยาหรือสารในซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดของคาร์บอนไดออกไซด์มีค่าเพิ่มขึ้น นอกจากนี้เทคนิค RESS-SC ยังป้องกันไม่ให้เกิดการเกาะกลุ่มกันระหว่างที่อนุภาคเกิดขึ้นในบริเวณที่เกิดการขยายตัวทำให้ได้อนุภาคนาโนขนาดเล็กในระดับนาโนเมตร ตัวทำละลายร่วมที่เป็นของแข็งจะล้อมรอบอนุภาคของยาเป็นการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาระหว่างผิวของอนุภาค หลักการของ RESS-SC แสดงดังในรูปที่ 3 (b) สารที่ได้จากส่วนที่เกิดการขยายตัวจะเป็นส่วนผสมของยากับตัวทำละลายร่วมที่เป็นของแข็ง การจัดตัวทำละลายร่วมออกจะทำโดยใช้หลักการของการระเหิดโดยใช้กระบวนการ lyophilization เมื่อผ่านกระบวนการนี้จะทำให้เหลือตัวยาไว้เพียงอย่างเดียว



รูปที่ 3 แผนผังของเทคนิค (a) Rapid expansion of supercritical solution (RESS) และ (b) Supercritical solution with solid cosolvent (RESS-SC) (ในที่นี้ + คืออนุภาคของเมนทอลและ o คืออนุภาคของสาร)^{17,18}

Thakur และคณะได้พัฒนาเทคนิคใหม่นี้โดยใช้พื้นฐานของเทคนิค RESS โดยเพิ่มค่าการละลายของ phenytoin¹⁷ และ 2-aminobenzoic acid¹⁸ โดยใช้ตัวทำละลายร่วมที่เป็นของแข็งคือเมนทอล (รูปที่ 3)

ของแข็งที่เป็นตัวทำละลายร่วมควรมีสมบัติดังนี้^{17,18}

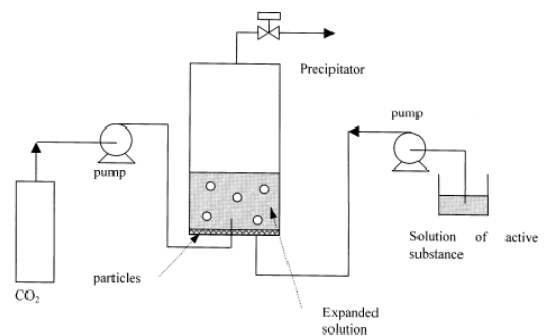
- ก) มีค่าความดันไอ (vapor pressure) สูงพอที่จะทำการกำจัดออกได้โดยการระเหิด
- ข) สารต้องอยู่ในรูปของแข็งเมื่อออกจากหัวสเปรย์ (สภาวะที่ออกจากหัวสเปรย์โดยทั่วไปอยู่ที่อุณหภูมิ -5 ถึง 25 °C)
- ค) สามารถละลายได้ในซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดของคาร์บอนไดออกไซด์ในปริมาณที่เหมาะสม
- ง) ไม่ทำปฏิกิริยากับตัวถูกละลายหรือคาร์บอนไดออกไซด์
- จ) ไม่ติดไฟและไม่เป็นพิษ
- ฉ) ราคาไม่แพง

เมนทอลเป็นสารที่มีสมบัติตามที่กล่าวมาข้างต้น มีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ 34-36 °C และมีค่าความดันไอสูง นอกจากนี้ค่า

การละลายในซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดของคาร์บอนไดออกไซด์ของเมนทอลยังมีค่าสูง และมีการใช้สารนี้อย่างกว้างขวางในอุตสาหกรรมยาและอาหาร อนุภาคของ phenytoin ที่ได้จากเทคนิค RESS-SC มีขนาดเล็กในระดับนาโนเมตร

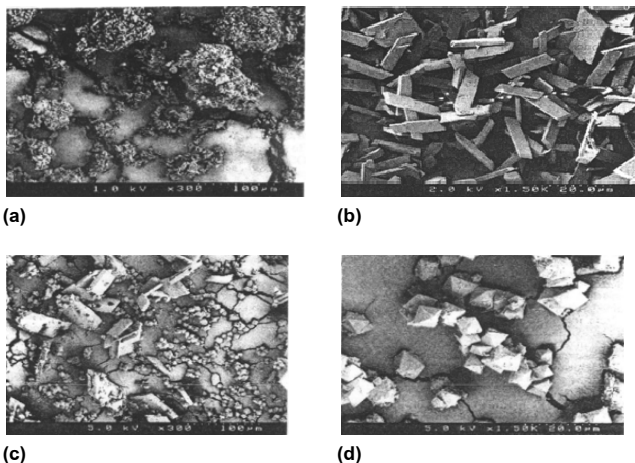
2. Gas antisolvent recrystallization (GAS)

หลักการนี้ทำโดยนำตัวยาหรือพอลิเมอร์หรือทั้งสองอย่างมาละลายในตัวทำละลายที่เหมาะสมจนได้สารละลาย ทั้งนี้สารหรือยาไม่ควรละลายในซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดของคาร์บอนไดออกไซด์ ในขณะที่ตัวทำละลายควรจะเข้ากันได้กับซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดของคาร์บอนไดออกไซด์ที่อุณหภูมิและความดันที่ใช้ในการตกผลึก (recrystallization) เมื่อเติมคาร์บอนไดออกไซด์ที่มีความหนาแน่นสูงเข้าสู่สารละลาย สารละลายจะเกิดการขยายตัว (expansion) หลาย ๆ เท่า ดังแสดงในรูปที่ 4 และเนื่องจากค่าการละลายของสารในคาร์บอนไดออกไซด์ที่ทำให้เกิดการขยายตัว (carbon dioxide-expanded solvent) จะต่ำกว่าตัวทำละลายบริสุทธิ์ สารผสมที่เกิดขึ้นจะมีปริมาณตัวถูกละลายมากกว่าระดับที่อิ่มตัวและทำให้ตัวถูกละลายตกตะกอนหรือตกผลึก (recrystallization) ออกมา



รูปที่ 4 รูปแบบและหลักการเครื่องมือแบบ Gas antisolvent recrystallization (GAS)⁵

การสังเคราะห์ Cu-indomethacin complex โดยวิธีการดั้งเดิมนั้นจะใช้ dimethylformamide เป็นตัวทำละลายและเอทานอลเป็นตัวดำเนินการละลาย ส่วนเทคนิค GAS ใช้ dimethylformamide เป็นตัวทำละลายและคาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวดำเนินการละลาย การศึกษาถึงผลของอัตราการขยายตัวของสารละลายในเทคนิค GAS ต่อขนาดของอนุภาคที่ได้ พบว่าการทำให้เกิดการขยายตัวอย่างรวดเร็วโดยการเติมคาร์บอนไดออกไซด์ในอัตราเร็วสูงทำให้ได้ผลึกแบบพีระมิดคู่ (bipyramidal) ที่มีขนาดเล็กกว่า 10 ไมครอน แต่ถ้าเกิดขยายตัวอย่างช้า ๆ โดยการเติมคาร์บอนไดออกไซด์ในอัตราเร็วต่ำจะให้ผลึกรูปสี่เหลี่ยมข้าวหลามตัด (rhombic) ที่มีขนาดอยู่ระหว่าง 10 และ 20 ไมครอน ดังแสดงในรูปที่ 5¹⁹ เมื่อเทียบกับวิธีดั้งเดิม GAS มีข้อดีกว่าคือ ใช้ขั้นตอนเดียว ไม่ยุ่งยาก มีอัตราการตกตะกอนที่เร็วกว่า ลดการใช้ตัวทำละลายและสามารถควบคุมขนาดของอนุภาคได้



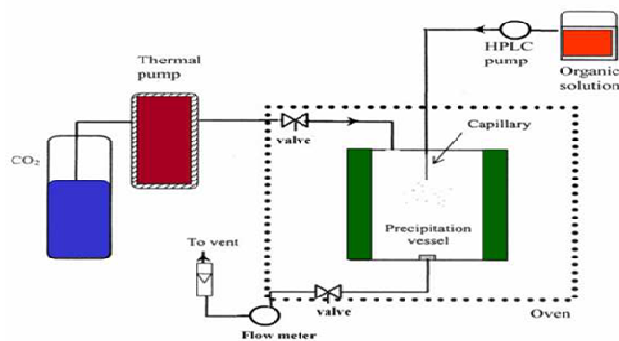
รูปที่ 5 Scanning electron microscopy (SEM) ของอนุภาคที่ได้จากเทคนิค Gas antisolvent recrystallization (GAS) และกระบวนการดั้งเดิม (a) กระบวนการดั้งเดิม (b) เทคนิค GAS ที่ใช้ตัวทำละลายและทำให้เกิดการขยายตัวอย่างช้า ๆ (c) และ (d) เทคนิค GAS ที่ทำให้เกิดการขยายตัวอย่างรวดเร็ว¹⁹

Muller และคณะ²⁰ ได้ศึกษาการลดขนาดตัวยาลดด้วยเทคนิค GAS โดยศึกษาผลของพารามิเตอร์ เช่น อัตราการเติมคาร์บอนไดออกไซด์ อุณหภูมิ (ระหว่าง 5-50 °C) ขนาดอนุภาคที่ได้อยู่ระหว่าง 0.2-1 ไมครอน เมื่อใช้เอทานอลเป็นตัวทำละลายได้อนุภาคทรงกลมที่เกาะกันเป็นกลุ่ม ส่วนถ้าใช้ acetone และ acetonitrile จะได้อนุภาคที่เป็นผลึก และพบว่าอัตราการเติมคาร์บอนไดออกไซด์เป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนดขนาดของอนุภาคที่ได้ Esfandiari และ Ghoreishi²¹ ได้เตรียมอนุภาคขนาดนาโนเมตรของ 5-fluorouracil ด้วยเทคนิค GAS โดยใช้ dimethyl sulfoxide และคาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวทำละลายและตัวดำเนินการละลายตามลำดับ และศึกษาผลของความดัน 3 ระดับ (9, 12 และ 15 MPa) โดยใช้อัตราการเติมคาร์บอนไดออกไซด์เท่ากับ 2 มิลลิลิตรต่อนาที ที่อุณหภูมิ 34 °C ความเข้มข้นของตัวยา 60 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่าได้อนุภาคขนาดนาโนเมตรที่มีรูปร่างเป็นหกเหลี่ยม ขนาดจะลดลงเมื่อความดันเพิ่มขึ้น ผลของอุณหภูมิซึ่งศึกษา 3 ระดับ (34, 40 และ 46 °C) พบว่าขนาดเพิ่มเมื่ออุณหภูมิเพิ่ม และพบว่าการลดความเข้มข้นของตัวถูกละลายหรือเพิ่มอัตราการเติมตัวดำเนินการละลายจะทำให้ขนาดอนุภาคเล็กลง

3. Supercritical antisolvent (SAS)

การเตรียมอนุภาคจากสารละลายของสารหรือตัวถูกละลายที่เกิดขึ้นโดยใช้ซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดเป็นตัวดำเนินการละลายสามารถทำได้สองวิธีคือ เทคนิค GAS ซึ่งทำโดยเติมซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดเข้าสู่สารละลายที่อยู่กับที่ (stationary solution) ดังได้กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ และเทคนิค SASซึ่งเป็นการสเปรย์สารละลายอย่างต่อเนื่องเข้าไปในตัวดำเนินการละลายที่เป็นซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดดังแสดงในรูปที่ 6 เมื่อสารละลายของตัวถูกละลายถูกสเปรย์เข้าไปในตัวดำเนินการ

การละลายที่เป็นซูเปอร์คริติคัลฟลูอิด ซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดจะเกิดการแพร่อย่างรวดเร็วเข้าสู่ละอองฝอย (droplet) ของสารละลายและในทางกลับกันตัวทำละลายก็จะเกิดการแพร่เข้าสู่ซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดด้วย และเนื่องจากซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดที่ขยายตัวมีความสามารถในการทำละลายที่ต่ำกว่าตัวทำละลายบริสุทธิ์ จึงเกิดเป็นสารละลายที่มีปริมาณตัวถูกละลายมากกว่าระดับที่อิ่มตัว ดังนั้นตัวถูกละลายจึงเกิดการตกตะกอนเป็นอนุภาคออกมา²²



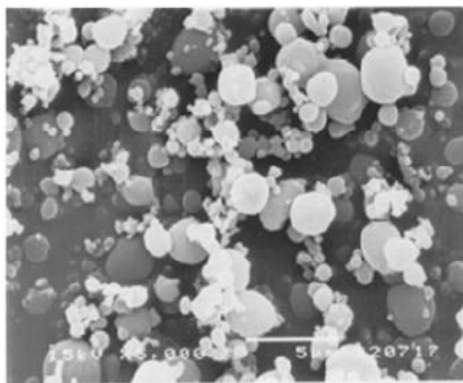
รูปที่ 6 รูปแบบและหลักการเครื่องมือแบบ Supercritical antisolvent (SAS)²²

Bodmeier และคณะ²³ ใช้เทคนิคนี้เตรียมอนุภาคพอลิเมอร์จาก ethylcellulose, poly(methyl methacrylate), poly(ϵ -caprolactone), poly(dl-lactide), poly(l-lactide) และ poly(dl-lactide-glycolide) โดยใช้ methylene chloride เป็นตัวทำละลายและเตรียมอนุภาคของตัวยาและพอลิเมอร์โดยใช้ poly(l-lactide) กับตัวยา chlorpheniramine maleate และ indomethacin ที่เป็นตัวแทนของยาที่ละลายน้ำได้ดีและละลายน้ำได้น้อยตามลำดับ โดยให้ความเข้มข้นของพอลิเมอร์ที่ 4 % ใน methylene chloride ใส่ตัวยาปริมาณ 10% อนุภาคของพอลิเมอร์และยาทั้งสองชนิดมีขนาดอยู่ระหว่าง 1-5 ไมครอนและมีรูปร่างเป็นทรงกลม แต่อนุภาคจากตัวยา chlorpheniramine maleate อย่างเดียวมีรูปร่างเป็นผลึกแบบลูกบาศก์ ส่วนที่ได้จากตัวยา indomethacin อย่างเดียวจะมีลักษณะเป็นเส้น

Patomchaivivat และคณะ²⁴ เตรียม rifampicin loaded L-PLA โดยใช้เทคนิค SAS ด้วยการสเปรย์สารละลายของตัวยาและพอลิเมอร์ใน methylene chloride เข้าสู่ซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดคาร์บอนไดออกไซด์โดยใช้อัตราส่วนของตัวยาต่อพอลิเมอร์ในอัตราส่วนต่าง ๆ พบว่าความเข้มข้นของสารละลายที่เพิ่มขึ้นทำให้เส้นผ่านศูนย์กลางและการกระจายของขนาดอนุภาคเพิ่มขึ้น การลดความดันของคาร์บอนไดออกไซด์หรือเพิ่มอุณหภูมิทำให้ขนาดเพิ่มขึ้น อัตราส่วนของยากับพอลิเมอร์มีผลต่อรูปร่างลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่ได้อย่างมาก อนุภาคของ L-PLA สามารถบรรจุยาได้มากที่สุดประมาณ 40% ที่ยังคงทำให้ได้อนุภาคที่เป็นทรงกลม ถ้าเพิ่มปริมาณยามากขึ้นจะเกิดเป็นแผ่นฟิล์มแทน อย่างไรก็ตามเปอร์เซ็นต์ที่เหลือน้ำของตัวยาในอนุภาคทรงกลมจาก 40% จะลดลงอยู่ที่ประมาณ 23.30% เนื่องจากมียาบางส่วนละลายและถูกพาออกไปกับซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดคาร์บอนไดออกไซด์ ส่วนอัตรา

การปลดปล่อยยาจากอนุภาคทรงกลมที่ได้พบว่ามี การปลดปล่อย ยาอย่างช้า ๆ ภายในเวลา 24 ชั่วโมง การใช้สภาวะที่เหมาะสม ทำให้เกิดอนุภาคทรงกลมขนาดระหว่าง 3-4 ไมครอนซึ่งเหมาะใน การทำยาผงชนิดสูดดมเข้าสู่ปอดส่วนลึกเพื่อใช้รักษาวัณโรคแบบ ออกรุทธีเน้นดังแสดงในรูปที่ 7

Reverchon และคณะ²⁵ ได้เตรียมอนุภาคของ rifampicin โดยใช้ตัวทำละลายชนิดต่าง ๆ คือ N-methyl 2-pyrrolidone, ethyl alcohol, dimethylsulfoxide, ethyl acetate และ dichloromethane ซึ่งพบว่าอนุภาค rifampicin ที่ตกตะกอนจากสารละลาย dichloromethane เป็นอนุภาคขนาดนาโนเมตรที่เกาะกันเป็น ร้างแหอย่างหนาแน่น ส่วนอนุภาคที่ตกตะกอนจาก ethyl acetate เป็นผลึกรูปเข็มยาวขนาดเป็นมิลลิเมตร ส่วนอนุภาค rifampicin ที่ตกตะกอนจากสารละลาย dimethyl sulfoxide เป็นอนุภาคทรง กลมที่มีขนาดอยู่ในระดับไมครอน

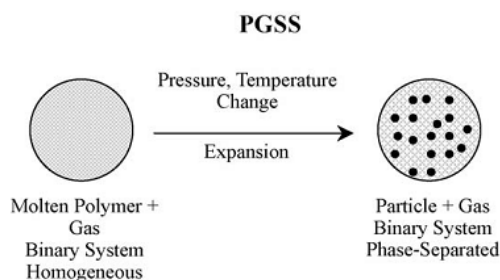


รูปที่ 7 Scanning electron microscopy (SEM) ของ rifampicin microparticles ที่ได้จาก 70 % L-PLA และ 30% rifampicin ที่ความดัน 175 บาร์ carbon dioxide molar fraction 0.85 อุณหภูมิ 40 °C ความเข้มข้นรวมของตัวยาและพอลิเมอร์ใน methylene chloride เท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร²⁴

4. Particles from gas-saturated solutions (PGSS)

เทคนิค PGSS แตกต่างจากเทคนิคที่ได้อธิบายมาข้างต้น เนื่องจากไม่ได้ใช้ซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดคาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัว ทำละลายหรือเป็นตัวดำเนินการละลาย กระบวนการนี้เป็นการใช้ ความสามารถของซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดคาร์บอนไดออกไซด์ในการ เป็นตัวถูกละลายในพอลิเมอร์หรือสารอื่นที่ใช้ในกระบวนการ โดย ทำให้จุดหลอมเหลวหรือ glass transition temperature ของสาร เหล่านั้นต่ำลง ดังนั้นจึงเกิดเป็นของเหลวหรือหลอมเป็นสารคล้าย พลาสติก ณ อุณหภูมิห้องในที่มีความดันค่อนข้างต่ำ²⁶ อนุภาค ยาที่เป็นของแข็งจะผสมกับพอลิเมอร์ที่หลอมเป็นเนื้อเดียวกัน และ เมื่อทำการลดความดันอย่างรวดเร็วผ่านหัวสเปร์รี่ ซูเปอร์คริติ คัลฟลูอิดคาร์บอนไดออกไซด์จะกลายเป็นก๊าซดังแสดงในรูปที่ 8²⁷ ทำให้เกิดเป็นอนุภาคขนาดเล็กที่บรรจุตัวยา²⁸ นอกจากนี้ เทคนิคนี้

ยังสามารถประยุกต์ใช้ในการห่อหุ้ม (encapsulation) ตัวยาที่มี โมเลกุลขนาดเล็ก เช่น โปรตีน เปปไทด์ เป็นต้น ปริมาณของ ซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดที่ใช้ในเทคนิคนี้จะน้อยกว่าเทคนิค RESS ประมาณ 1000 เท่า²⁹



รูปที่ 8 หลักการของวิธี Particles from gas-saturated solutions (PGSS)²⁷

Kerc และคณะ³⁰ เตรียมอนุภาคของ nifedipine felodipine และ fenofibrate ในระดับไมครอนด้วยเทคนิค PGSS พบว่า ค่าเฉลี่ยของอนุภาค nifedipine เมื่อผ่านเทคนิค PGSS แล้วลดลง เหลือ 15 – 30 ไมครอน สามารถลดขนาดอนุภาคของ fenofibrate ที่อุณหภูมิที่หลอมเหลว (melting temperature) ได้แต่ไม่สามารถ ลดขนาดอนุภาคที่อุณหภูมิ 65 และ 80 °C อนุภาคของ fenofibrate ที่ถูกลดขนาดเกาะกันเป็นกลุ่มและมีขนาดเพิ่มขึ้นจาก 7 เป็น 32 ไมครอน Martin และคณะ³¹ ลดขนาด polyethylene glycol ให้เล็กลงในระดับไมครอน ขนาดเฉลี่ยของอนุภาคที่ได้ เท่ากับ 10 ไมครอน ผลของสภาวะในการเตรียมมีผลต่อขนาด อนุภาคที่ได้ โดยพบว่าเมื่ออัตราส่วนของคาร์บอนไดออกไซด์ต่อ สารละลาย อุณหภูมิ ความดัน เพิ่มขึ้นขนาดอนุภาคที่ได้จะลดลง ส่วนความชื้นของผลผลิตจะลดลงถ้าเพิ่มอัตราส่วนของ คาร์บอนไดออกไซด์ต่อสารละลาย Fraile และคณะ³² ได้เคลือบ อนุภาคของ ibuprofen ด้วย poloxamers, gelucire และ glyceryl monostearate อนุภาคที่ได้เป็นทรงกลม ค่าการละลายของ ibuprofen ใน poloxamer จะเพิ่มขึ้นแต่ใน gelucire และ glyceryl monostearate ค่าการละลายที่ได้ไม่เปลี่ยนแปลง

ทั้งนี้ ได้เปรียบเทียบหน้าที่ของซูเปอร์คริติคัลฟลูอิด กลไกการ เกิดอนุภาค ข้อดี และข้อเสีย ของแต่ละเทคนิค ดังสรุปไว้ในตาราง ที่ 3

บทสรุป

การใช้เทคนิคซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดสำหรับเตรียมอนุภาคมี หลายวิธี ได้แก่ RESS, GAS, SAS และ PGSS หลักการคือใช้ ซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดคาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวทำละลาย ตัวด้าน

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบเทคนิค Rapid expansion of supercritical solution (RESS), Gas antisolvent recrystallization (GAS), Supercritical antisolvent (SAS) และ Particles from gas-saturated solutions (PGSS)

| หน้าที่ยของเทคนิค | ซูเปอร์คริติคัลฟลูอิด | กลไกการเกิดอนุภาค | ข้อดี | ข้อเสีย |
|-------------------|-----------------------|--|---|--|
| RESS | ตัวทำละลาย | สารละลายของสารสำคัญในซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดเกิดการขยายตัวอย่างรวดเร็วโดยการลดอุณหภูมิและความดัน | ไม่ใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ทำให้ไม่เกิดการตกค้าง | ใช้ซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดปริมาณมากในการละลายสาร |
| GAS | ตัวดำเนินการละลาย | การเติมซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดเพื่อต้านการละลายของยาหรือสารสำคัญในสารละลาย | ละลายสารหรือยาได้ง่ายกว่าและใช้ทั้งตัวทำละลายอินทรีย์และซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดน้อยลง | อาจมีตัวทำละลายอินทรีย์ตกค้าง |
| SAS | ตัวดำเนินการละลาย | การสเปรย์สารละลายเข้าไปในซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดซึ่งจะตัวทำละลายจากและองผ่อยทำให้สารสำคัญตกตะกอน | เตรียมได้ง่ายและใช้ได้กับสารหลายชนิด | อาจมีตัวทำละลายอินทรีย์ตกค้าง |
| PGSS | ตัวถูกละลาย | ซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดละลายในพอลิเมอร์และ/หรือสารสำคัญที่หลอมเป็นเนื้อเดียวกัน หลังจากนั้นลดความดันอย่างรวดเร็ว | ไม่ใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ทำให้ไม่เกิดการตกค้างใช้ปริมาณซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดน้อย | ใช้กับสารได้ค่อนข้างจำกัด |

การละลาย หรือตัวถูกละลาย ขนาดของอนุภาคที่ได้อาจอยู่ในระดับไมโครเมตรหรือนาโนเมตรขึ้นอยู่กับชนิดของกระบวนการที่มีหลักการต่างกันและสภาวะของกระบวนการที่ใช้ อนุภาคขนาดเล็กที่ได้อาจเตรียมมาจากตัวยาเดี่ยว ๆ หรือยาที่ผสมร่วมกับสารอื่นซึ่งโดยมากมักเป็นพวกพอลิเมอร์ ชนิดของสารมีผลต่อขนาดและลักษณะของอนุภาคที่ได้อย่างมาก รูปร่างของอนุภาคที่ได้จากเทคนิคซูเปอร์คริติคัลฟลูอิดมีได้หลายรูปแบบ เช่น ทรงกลม รูปร่างไม่แน่นอน รูปผลึก ไฟเบอร์ ขึ้นกับชนิดของสารที่เป็นส่วนประกอบหลักและตัวทำละลายที่ใช้ ข้อดีของเทคนิคนี้คือสามารถใช้ในการเตรียมอนุภาคขนาดเล็กที่มีการกระจายขนาดที่แคบ ไม่มีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์หรือใช้ในปริมาณที่น้อยมากเมื่อเทียบกับวิธีดั้งเดิม ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีตัวทำละลายที่อาจเป็นพิษเหลือตกค้างอยู่น้อย เป็นกระบวนการขั้นตอนเดียว สามารถปรับเปลี่ยนสภาวะและเทคนิคที่ใช้ให้เหมาะสมกับสารและผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

References

- Dondeti P, Desai Y. Supercritical fluid technology in pharmaceutical research. In: Swarbrick J, Boylan JC (Eds.). Encyclopedia of pharmaceutical technology, volume 18 supplement 1. New York. Marcel Dekker Inc, 1999: pp.219-248.
- York P. Strategies for particle design using supercritical fluid technologies. *Pharm Sci Tech Today* 1999;2(11):430-440.
- Yasuji T, Takeuchi H, Kawashima Y. Particle design of poorly water-soluble drug substances using supercritical fluid technologies. *Adv Drug Del Rev* 2008;60(3):388-398.
- Knez Z, Markocic E, Leitgeb M, Primožic M, Knez Hrncic M, Skerget M. Industrial applications of supercritical fluids: A review. *Energy* 2014;77:235-243.
- Jung J, Perrut M. Particle design using supercritical fluids: literature and patent survey. *J Supercrit Fluids* 2001;20:179-919.
- Subramaniam B, Rajewski RA, Snaveley K. Pharmaceutical processing with supercritical carbon dioxide. *J Pharm Sci* 1997;86(8):885-890.
- Subra P, Debenedetti P. Application of RESS to several low molecular weight compounds. In Rudolf Von Rohr P, Trepp C (Eds.). High pressure chemical engineering. Amsterdam. Elsevier, 1996:pp.49-54
- Weidner E, Steiner R, Knez Z. Powder generation from polyethylene glycols with compressible fluids. In Rudolf Von Rohr P, Trepp C (Eds.). High Pressure chemical engineering. Amsterdam. Elsevier, 1996: pp.223-228.
- Alessi P, Cortesi A, Kikic I, Foster NR, Macnaughton SJ, Colomo I. Particle production of steroid drugs using supercritical fluid processing. *Ind Eng Chem Res* 1996;35:4718-4726.
- Su CS, Tang M, Chen YP. Micronization of nabumetone using the rapid expansion of supercritical solution (RESS) process. *J Supercrit Fluids* 2009;50:69-76.
- Hezave AZ, Esmaeilzadeh F. Micronization of drug particles via RESS process. *J Supercrit Fluids* 2010;52:84-98.
- Huang Z, Guo YH, Miao H and Teng LJ. Solubility of progesterone in supercritical carbon dioxide and its micronization through RESS. *Powder Technol* 2014;258:66-77.
- Tom JW, Lim GB, Debenedetti PG, Prudhomme RK. Applications of supercritical fluids in controlled release of drugs. In: Kiran E, Brennecke JF (Eds.). Supercritical fluid engineering science technology ASC Symposium Series 514. Washington DC. American Chemical Society, 1993: pp.238-257.
- Kayrak D, Akman U, Hortacsu O. Micronization of Ibuprofen by RESS. *J Supercrit Fluids* 2003;26:17-31.
- Pathak P, Mezziani MJ, Desai T, Sun Y-P. Formation and stabilization of ibuprofen nanoparticles in supercritical fluid processing. *J Supercrit Fluids* 2006;37:279-286.
- Pathak P, Mezziani MJ, Desai T, Sun YP. Nanosizing drug particles in supercritical fluid processing. *J Am Chem Soc* 2004;126:10842-10843.
- Thakur R, Gupta RB. Formation of phenytoin nanoparticles using rapid expansion of supercritical solution with solid cosolvent (RESS-SC) process. *Int J Pharm* 2006;308:190-199.
- Thakur R, Gupta RB. Rapid expansion of supercritical solution with solid cosolvent (RESS-SC) process: Formation of 2-aminobenzoic acid nanoparticle. *J Supercrit Fluids* 2006;37:307-315.
- Warwick B, Dehghani F, Foster NR, Biffin JR, Regtop HL. Synthesis, purification and micronization of pharmaceuticals using the gas antisolvent technique. *Ind Eng Chem Res* 2000;39:4571-4579.
- Muller M, Meier U, Kessler A, Mazzotti M. Experimental study of the effect of process parameters in the recrystallization of an organic compounds using compressed carbon dioxide as antisolvent. *Ind Eng Chem Res* 2000;39:2260-2268.
- Esfandiari N, Ghoreishi SM. Synthesis of 5-fluorouracil nanoparticles via supercritical gas antisolvent process. *J Supercrit Fluids* 2013;84: 205-210.
- Palakodaty S, York P. Phase behavioral effects on particle formation processes using supercritical fluids. *Pharm Res* 1999;16(7):976-985.
- Bodmeier R, Wang H, Dixon DJ, Mawson S, Johnston KP. Polymeric Microspheres prepared by spray into compressed carbon dioxide. *Pharm Res* 1995;12(8):1211-1217.

24. Patomchaivivat V, Paeratakul O, Kulvanich P. Formation of inhalable rifampicin–poly(L-lactide) microparticles by supercritical antisolvent process. *AAPS Pharm Sci Tech* 2008;9(4):1119-1129.
25. Reverchon E, De Marco I, Della Porta G. Rifampicin microparticles production by supercritical antisolvent precipitation. *Int J Pharm* 2002;243:83–91.
26. Hao J, Whitaker MJ, Serhatkulu G, Shakesheff KM, Howdle SM. Supercritical fluid assisted melting of poly(ethylene glycol): a new solvent free route to microparticles. *J Mater Chem* 2005;15:11248–21153.
27. Yeo SD, Kiran E. Formation of polymer particles with supercritical fluids. *J Supercrit Fluids* 2004;34(3):287–308.
28. Hao J, Whitaker MJ, Wong B, Serhatkulu G, Shakesheff KM, Howdle SM. Plasticization and spraying of poly(D,L-lactic acid) using supercritical carbon dioxide: control of particle size. *J Pharm Sci* 2004;93:1083–1090.
29. Bahrami M, Ranjbarian S. Production of micro- and nanocomposite particles by supercritical carbon dioxide. *J Supercrit Fluids* 2007;40:263-283.
30. Kerc J, Srcic S, Knez Z, Sencar-Bozic P. Micronization of drugs using supercritical carbon dioxide. *Int J Pharm* 1999;182:33–39.
31. Martin A, Pham HM, Kilzer A, Kareth S, Weidner E. Micronization of polyethylene glycol by PGSS (particles from gas saturated solution)-drying of aqueous solutions. *Chem Eng Process* 2010;49:1259–1266.
32. Fraile M, Martin Y, Deodato D. Production of new hydride systems for drug delivery by PGSS (particle from gas saturated solutions) process. *J Supercrit Fluids* 2013;81:226–235.

| |
|---|
| <p>Editorial note</p> <p><i>Manuscript received in original form on May 20, 2015;</i></p> <p><i>accepted in final form on December 30, 2015</i></p> |
|---|